

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 406, DE 22 DE JULHO DE 2020

Publicado em: 29/07/2020 | Edição: 144 | Seção: 1 | Página: 64

Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada

Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, incisos III e IV, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 53, inciso V e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 21 de julho de 2020, e eu, Diretor- Presidente Substituto, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Seção I

Objetivos e Abrangência

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano.

§ 1º Para os fins do disposto no caput, ficam estabelecidos requisitos, responsabilidades e padrões de trabalho a serem observados por todos os Detentores de Registro de Medicamento de uso humano distribuídos ou comercializados no Brasil, com vistas ao cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância.

§ 2º O termo Detentores de Registro de Medicamento, nesta Resolução, abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa.

Seção II

Definições

Art. 2º Para efeitos desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - abuso de medicamentos: uso excessivo intencional de um ou mais medicamentos sem finalidade terapêutica e sem prescrição, que pode ser persistente ou esporádico, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos prejudiciais;

II - ações corretivas: ações adotadas para eliminar a causa de não conformidade

detectada ou de outra situação indesejável;

III - ações preventivas: ações adotadas para eliminar a causa de potencial não conformidade ou de outra potencial situação indesejável;

IV - autoinspeção em farmacovigilância: auditoria interna dedicada a avaliar o cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância, por parte do Detentor de Registro de Medicamento, em todos os seus aspectos;

V - Boas Práticas de Farmacovigilância: conjunto de requisitos técnicos destinados a garantir a autenticidade dos dados coletados para a avaliação, em cada momento, dos riscos associados a medicamentos; a confidencialidade da identidade das pessoas que apresentaram ou notificaram Reações Adversas; e o uso de critérios uniformes na avaliação das Notificações, bem como na geração de sinais;

VI - confidencialidade: manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais de saúde e instituições, incluindo identidades pessoais e todas as informações médicas pessoais;

VII - eficácia do medicamento: capacidade de dado medicamento produzir os efeitos benéficos pretendidos, em indivíduo de determinada população, em condições ideais de uso;

VIII - erro de medicação: qualquer evento evitável que possa causar ou levar a uso inapropriado de medicamentos, ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores, envolvendo o uso não intencional, com finalidade terapêutica, podendo ou não ter prescrição. Esse evento pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso;

IX - evento adverso: qualquer ocorrência médica indesejável em paciente no qual haja sido administrado medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer Sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporalmente associado ao uso do medicamento;

X - evento adverso grave/reação adversa grave: qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo;

XI - evento clinicamente significativo: qualquer evento que possa colocar em risco o paciente ou que possa exigir intervenção, a fim de se evitar morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita;

XII - evolução clínica: condição clínica do usuário de medicamento após manifestação do Evento Adverso, contemplando óbito, não recuperado, recuperado com sequela, em recuperação, recuperado e desconhecido;

XIII - Farmacovigilância: ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de Eventos Adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos;

XIV - inefetividade terapêutica: ausência ou redução da resposta terapêutica esperada de medicamento, sob as condições de uso indicadas em bula;

XV - informações críticas faltantes: lacunas críticas no conhecimento sobre um medicamento, relacionadas a questões específicas de segurança ou a determinadas

populações que fazem uso do produto;

XVI - inspeção em farmacovigilância: ação de fiscalização conduzida in loco, pelos integrantes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância por parte do Detentor de Registro de Medicamento. Tal atividade consiste em análise documental, realização de entrevistas, visitas às instalações do Detentor de Registro de Medicamento, revisões em base de dados, entre outras atividades;

XVII - interação medicamentosa: resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. Também pode decorrer da interação do medicamento com alimentos, substâncias químicas ou doenças. Os resultados de exames laboratoriais podem ter sua confiabilidade afetada devido às interações com medicamentos. A interação medicamentosa pode resultar em aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos eventos adversos relacionados;

XVIII - notificação: ato de informar a ocorrência de Evento Adverso de medicamento para os Detentores de Registro de Medicamento, autoridades sanitárias ou outras organizações;

XIX - notificação de seguimento: notificação de acompanhamento de Evento Adverso previamente notificado, contendo dados adicionais, clínicos ou de exames complementares, a fim de melhor elucidar a relação de causalidade entre o evento descrito e o medicamento suspeito;

XX - notificação espontânea: comunicação não solicitada, realizada por um profissional de saúde ou consumidor a uma empresa, autoridade reguladora ou outra organização que descreve uma ou mais reações adversas a um paciente que recebeu um ou mais medicamentos e que não deriva de um estudo ou de qualquer sistema organizado de coleta de dados. Também se incluem os questionamentos realizados pelos representantes de vendas aos profissionais de saúde;

XXI - notificação solicitada: refere-se àquela derivada de sistemas organizados de coleta de dados, que incluem, entre outros, ensaios clínicos, registros, programas de pós-aprovação denominados de uso do paciente e outros programas de apoio ao paciente;

XXII - Procedimento Operacional Padrão (POP): procedimento escrito e autorizado que fornece instruções para a realização de operações não necessariamente específicas, mas de natureza geral. Certos procedimentos podem ser utilizados para suplementar a documentação hierarquicamente superior;

XXIII - reação adversa: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. Diferentemente do Evento Adverso, a Reação Adversa caracteriza-se pela suspeita de relação causal entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável. Para fins de notificação, se um evento for relatado espontaneamente, mesmo que a relação seja desconhecida ou não declarada, ele atende à definição de reação adversa;

XXIV - reação adversa inesperada: Reação Adversa cuja natureza, severidade, especificidade ou evolução clínica não é consistente com as informações disponíveis na bula nacional do medicamento em questão, mesmo que tais reações adversas estejam descritas para a respectiva classe farmacológica;

XXV - Relação Benefício-Risco: avaliação detalhada dos benefícios em relação aos riscos, podendo estar relacionada à segurança, qualidade e eficácia do medicamento, bem como seu uso racional;

XXVI - risco identificado: ocorrência desfavorável para a qual há evidências adequadas de sua associação com dado medicamento;

XXVII - risco potencial: ocorrência desfavorável em que há suspeita de associação do risco com dado medicamento de interesse. Tal associação, no entanto, ainda não foi confirmada;

XXVIII - sinal: informação que surge de uma ou várias fontes (incluindo observações e experimentos), que sugere uma possível relação causal entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, seja adverso ou benéfico, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma Notificação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode-se gerar um sinal com uma única Notificação. Também pode ser incluída como sinal Reação Adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência. A identificação de sinal demanda uma explicação adicional, vigilância contínua ou aplicação de processo de investigação;

XXIX - Sistema de Farmacovigilância: sistema adotado pelos Detentores de Registro de Medicamento, para o cumprimento de suas responsabilidades, atividades e ações legalmente estabelecidas, relativamente à Farmacovigilância, e concebido para monitorar a segurança de medicamentos registrados, bem como detectar qualquer modificação na Relação Benefício-Risco desses produtos. Como qualquer outro sistema, caracteriza-se por sua estrutura, suas atividades, ações e resultados;

XXX - superdose: uso de medicamento em doses superiores à dose máxima recomendada, isto é, em dose excessiva; e

XXXI - uso off label: compreende o uso intencional em situações divergentes da bula de medicamento registrado na Anvisa, com finalidade terapêutica e sob prescrição. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração.

CAPÍTULO II

DAS RESPONSABILIDADES DO DETENTOR DE REGISTRO DE MEDICAMENTO

Art. 3º Os Detentores de Registro de Medicamento são responsáveis pelas ações de Farmacovigilância relacionadas aos seus produtos.

Art. 4º O Detentor de Registro de Medicamento deve apresentar toda e qualquer informação solicitada, para fins de Farmacovigilância, dentro do prazo estabelecido pela autoridade sanitária.

§ 1º É recomendável que o Detentor de Registro de Medicamento apresente as informações de que trata o caput deste artigo no menor tempo possível.

§ 2º Caso o Detentor de Registro de Medicamento não possa apresentar a informação de que trata o caput deste artigo dentro do prazo estipulado pela autoridade sanitária, pedido de dilação de prazo deverá ser apresentado, acompanhado de justificativa.

§ 3º Dados parciais poderão ser encaminhados, dentro do prazo estabelecido pela autoridade sanitária, mediante justificativa e plano para a entrega da totalidade da informação demandada.

Art. 5º Os Detentores de Registro de Medicamento devem designar 1 (um) Responsável pela Farmacovigilância (RFV), bem como seu substituto, e proporcionar meios adequados para o desenvolvimento de suas funções, incluindo a disponibilização de

recursos materiais e humanos, ferramentas de comunicação e acesso a todas as fontes de informação relevantes para o pleno desenvolvimento dessas atividades.

Parágrafo único. Os dados atualizados do RFV e do seu substituto (nome, formação e telefone) deverão ser enviados pelos Detentores de Registro de Medicamento ao SNVS.

Art. 6º O RFV deve:

I - responder pelo Sistema de Farmacovigilância do Detentor de Registro de Medicamento e pelas questões relativas à Farmacovigilância;

II - conhecer os perfis de segurança dos produtos sob responsabilidade do Detentor de Registro de Medicamento; e

III - residir em território brasileiro e estar disponível sempre que for acionado.

Art. 7º O RFV deve ser dotado de autoridade e autonomia suficientes para:

I - implementar alterações no Sistema de Farmacovigilância, com vistas a promover, manter e melhorar o cumprimento dos requisitos regulatórios;

II - promover inclusões e sugestões nos Planos de Gerenciamento de Risco e Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco; e

III - responder prontamente perante a autoridade sanitária quanto à segurança de produtos sob responsabilidade do Detentor de Registro de Medicamento.

Art. 8º Os Detentores de Registro de Medicamento devem implementar mecanismos para que o RFV seja informado de todas as questões emergenciais relativas à segurança dos medicamentos sob sua responsabilidade, e sobre qualquer outra informação relacionada à avaliação da Relação Benefício-Risco.

Art. 9º Os Detentores de Registro de Medicamento devem dispor de plano de contingência para imprevistos, que inclua falha de software ou hardware dos seus bancos de dados, com vistas a assegurar a continuidade das atividades de Farmacovigilância.

Art. 10. Os Detentores de Registro de Medicamento podem transferir para terceiros a execução de quaisquer das atividades de Farmacovigilância de que trata esta Resolução.

§ 1º O RFV e seu substituto não poderão ser terceirizados.

§ 2º Nos casos de terceirização de atividades de Farmacovigilância, permanece com os Detentores de Registro de Medicamento a responsabilidade pelas obrigações legais e sanitárias relativas ao produto.

§ 3º Nos casos de terceirização de atividades de Farmacovigilância, deve existir documentação contratual clara e descritiva definindo os envolvidos em cada atividade de Farmacovigilância, sendo vedada a subcontratação.

§ 4º A execução das atividades de Farmacovigilância entre empresas do mesmo grupo, para efeitos desta Resolução, não será considerada terceirização, sendo necessária a manutenção de 1 (um) RFV e seu substituto por cada empresa do grupo.

§ 5º A relação entre empresas do mesmo grupo de que trata o § 4º deste artigo deverá constar em documentos ou procedimentos relacionados à Farmacovigilância das empresas envolvidas.

§ 6º Nos casos de terceirização de atividades de Farmacovigilância, deve-se evitar a duplicidade de submissões de Notificação de casos individuais.

§ 7º O contrato de terceirização de que trata este artigo deve mencionar a possibilidade de inspeções em Farmacovigilância, do SNVS, nas instalações de terceiros contratados, a critério das autoridades sanitárias.

CAPÍTULO III

DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO DETENTOR DE REGISTRO DE MEDICAMENTO

Seção I

Das Disposições Gerais

Art. 11. Os Detentores de Registro de Medicamento devem implementar Sistema de Farmacovigilância apropriado para suas necessidades, que permita a adoção, quando necessário, de medidas relativas aos produtos de sua responsabilidade.

Art. 12. O Sistema de Farmacovigilância dos Detentores de Registro de Medicamento deve localizar-se em território nacional.

Parágrafo único. É permitido que elementos e processos do Sistema de Farmacovigilância sejam desenvolvidos em outros países, desde que não haja comprometimento da capacidade operativa de monitoramento e identificação de problemas relacionados a seus produtos, ocorridos em território nacional.

Art. 13. O Sistema de Farmacovigilância dos Detentores de Registro de Medicamento deve possuir estrutura e performance para garantir:

I - a coleta e o processamento de todas as informações sobre Eventos Adversos notificadas ao Detentor de Registro de Medicamento por diversas fontes, incluindo representantes de visitação médica;

II - o cumprimento dos requisitos regulatórios;

III - seu constante aperfeiçoamento, por meio de avaliação contínua e Autoinspeção em Farmacovigilância, com detecção de não-conformidades e de oportunidades de melhoria;

IV - que as solicitações das autoridades sanitárias, no tocante a informações para avaliação benefício-risco de seus produtos, sejam providenciadas prontamente, incluindo a disponibilização de informações sobre o volume de vendas e estudos relacionados à segurança de seus produtos; e

V - a confidencialidade dos relatos recebidos.

Art. 14. O Sistema de Farmacovigilância do Detentor de Registro de Medicamento deve ser desenvolvido mediante a observância de todos os aspectos de segurança relevantes de seus medicamentos, incluindo aspectos fabris relacionados à Garantia da Qualidade e ao Controle de Qualidade.

Seção II

Dos componentes do Sistema de Farmacovigilância

Subseção I

Do Documento de Descrição do Sistema de Farmacovigilância

Art. 15. Todo Detentor de Registro de Medicamento deve dispor de documento com descrição detalhada de seu Sistema de Farmacovigilância, contendo informações quanto à sua estrutura, interfaces, processos de trabalho, responsabilidades e atividades

relacionadas ao gerenciamento de risco.

§ 1º O documento de que trata o caput deste artigo deve ficar sob posse do Detentor de Registro de Medicamento e ser encaminhado para as autoridades sanitárias, sempre que exigido.

§ 2º As parcerias nacionais e internacionais, bem como a terceirização de atividades de Farmacovigilância deverão constar da descrição do sistema, bem como os níveis e formas de relacionamento de cada parte integrante do Sistema de Farmacovigilância.

§ 3º Parcerias diferentes daquelas usuais envolvendo algum medicamento em especial deverão ser assinaladas no documento de que trata o caput deste artigo.

Subseção II

Do pessoal

Art. 16. O RFV deve estar disponível em tempo integral, possuir graduação na área de saúde, ter experiência e conhecimentos comprovados em Farmacovigilância, e desempenhar suas atividades em território nacional.

Art. 17. As seguintes informações sobre o RFV devem estar à disposição das autoridades sanitárias:

I - resumo de seu currículo, descrevendo informações relevantes sobre suas principais

qualificações, treinamentos e experiência em Farmacovigilância;

II - resumo das funções e descrição do cargo de RFV; e

III - descrição do procedimento aplicável em caso de eventuais ausências do RFV.

Art. 18. O Detentor de Registro de Medicamento deve contar com número de funcionários qualificados compatível com as atividades de Farmacovigilância.

Art. 19. Não deve haver sobreposições não justificáveis, bem como lacunas, nas responsabilidades dos envolvidos no Sistema de Farmacovigilância do Detentor de Registro de Medicamento.

Subseção III

Do treinamento

Art. 20. As equipes envolvidas em Farmacovigilância devem ser devidamente treinadas, para que suas funções e responsabilidades sejam adequadamente exercidas.

Parágrafo único. O treinamento de que trata o caput deste artigo também envolve pessoas responsáveis pelo processo de vendas, serviço de atendimento ao consumidor e qualquer outra função com interface às informações envolvendo a segurança de produtos.

Art. 21. O Detentor de Registro de Medicamento deve dispor de programas devidamente aprovados de treinamento, bem como dos respectivos cronogramas de execução.

Parágrafo único. Os registros dos treinamentos de que trata o caput deste artigo devem ser mantidos pelo Detentor de Registro de Medicamento, para fins de Inspeção em Farmacovigilância.

Subseção IV

Da documentação

Art. 22. A documentação é parte essencial do Sistema de Farmacovigilância e deve abarcar todas as atividades relacionadas a esse sistema.

Art. 23. O Sistema de Farmacovigilância do Detentor de Registro de Medicamento deve contar com instrumentos capazes de gerenciar documentos pertinentes à execução de atividades de Farmacovigilância.

§ 1º Os documentos e informações relacionados ao Sistema de Farmacovigilância devem ser rastreáveis pelo Detentor de Registro de Medicamento.

§ 2º Os documentos de que trata o caput deste artigo devem ser redigidos, aprovados e distribuídos exclusivamente por pessoas expressamente designadas.

§ 3º Os documentos de que trata o caput deste artigo somente devem ser disponibilizados a funcionários devidamente autorizados e previamente treinados quanto à aplicação de tais documentos.

Art. 24. Os Detentores de Registro de Medicamento devem possuir e seguir POP ou qualquer outro tipo de documento que balize as atividades relacionadas à Farmacovigilância.

§ 1º Os documentos de que trata o caput deste artigo devem ser legíveis e claros, a fim de evitar interpretações divergentes durante sua execução.

§ 2º As seguintes atividades devem estar descritas em POP ou qualquer outro tipo de documento:

I - coleta, processamento, codificação, classificação, avaliação e Notificação para a autoridade sanitária competente;

II - processo de análise regular para captura de informações de Eventos Adversos de diversas fontes de literatura científica, acessando revisões sistemáticas ou bases de dados de referência;

III - procedimento de acompanhamento de Notificações sem Evolução Clínica conhecida;

IV - processo de detecção de duplicação de Notificações;

V - processo de elaboração e implantação de Plano de Gerenciamento de Risco;

VI - processo de elaboração de Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco;

VII - procedimentos de Autoinspeção em Farmacovigilância;

VIII - treinamento de pessoal;

IX - gerenciamento de documentos;

X - detecção de Sinal e sua revisão;

XI - avaliação Benefício-Risco;

XII - interação entre questões de segurança e desvios da qualidade;

XIII - processo de resposta às exigências de autoridades sanitárias;

XIV - gerenciamento de informações de segurança urgentes;

XV - gerenciamento e uso de banco de dados e outros sistemas eletrônicos; e

XVI - gerenciamento de Ações Corretivas e Ações Preventivas.

§ 3º A relação de atividades constantes do § 2º deste artigo não é exaustiva,

cabendo ao Detentor de Registro de Medicamento avaliar a necessidade da elaboração de documentos suplementares que contemplem outras atividades.

Subseção V

Do banco de dados

Art. 25. O Detentor de Registro de Medicamento deve possuir banco de dados para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às Notificações de Eventos Adversos recebidas.

Parágrafo único. As Notificações de que trata o caput deste artigo devem ser rastreáveis e mantidas em meio sistemático e seguro sob responsabilidade do Detentor de Registro de Medicamento por, no mínimo, 20 (vinte) anos.

Art. 26. A transferência de informações para o SNVS deve observar o disposto nesta Resolução e em legislação específica.

§ 1º Os Detentores de Registro de Medicamento deverão encaminhar as notificações objeto do art. 30 desta Resolução através de sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa.

§ 2º Os Detentores de Registro de Medicamento poderão gerar arquivos em formato XML compatíveis com o sistema eletrônico de Notificação do SNVS, de acordo com os requisitos definidos pelo padrão E2B do International Conference on Harmonisation (ICH-E2B), de forma agrupada ou mesmo individual, utilizando seus próprios sistemas informatizados de Farmacovigilância, para fins de cumprimento do disposto no caput deste artigo.

Subseção VI

Da Autoinspeção em Farmacovigilância

Art. 27. O Detentor de Registro de Medicamento deve possuir programa de Autoinspeção em Farmacovigilância que descreva a frequência de realização de autoinspeções, as responsabilidades dos envolvidos, os procedimentos e demais documentos a serem seguidos, bem como o seu cronograma de execução.

Art. 28. O Detentor de Registro de Medicamento deve realizar, preferencialmente, 1 (uma) autoinspeção no Sistema de Farmacovigilância por ano, não excedendo o prazo de 2 (dois) anos para sua realização, mantendo em seu poder o registro dessa atividade, com a descrição das Ações Corretivas e Preventivas necessárias ao processo de melhoria contínua.

§ 1º As Autoinspeções em Farmacovigilância devem ser registradas em documentos a serem mantidos pelo Detentor de Registro de Medicamento por, no mínimo, 5 (cinco) anos, e seus registros poderão ser solicitados pelo SNVS a qualquer tempo.

§ 2º A Autoinspeção em Farmacovigilância deve compreender também as atividades e instalações de terceiros, nos casos de terceirização das atividades de Farmacovigilância.

CAPÍTULO IV

DA OPERAÇÃO DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA

Seção I

Registro e submissão de Notificações de Segurança de Casos Individuais

Art. 29. Devem ser registradas no banco de dados de Farmacovigilância dos Detentores de Registro de Medicamento as informações de segurança de casos individuais, ainda que não confirmadas, relativas a:

- I - suspeita de reações adversas a medicamentos;
- II - inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- III - interações medicamentosas;
- IV - superdose de medicamentos;
- V - abuso de medicamentos;
- VI - erros de medicação;
- VII - uso off label do medicamento;
- VIII - exposição a medicamento durante gravidez/lactação;
- IX - eventos adversos por desvio de qualidade; e
- X - outras situações que possam vir a ser objeto da Farmacovigilância.

Art. 30. Os Detentores de Registro de Medicamento devem notificar por meio do sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa, todos os Eventos Adversos Graves (esperados e inesperados), relatados de forma espontânea ou solicitada, ocorridos em território nacional, no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos, contados da data de recebimento da informação relacionada à ocorrência.

§ 1º Os casos de Inefetividade Terapêutica que representem risco à vida, segundo avaliação do próprio Detentor de Registro de Medicamento, bem como todos aqueles relacionados a vacinas e contraceptivos, devem ser notificados no prazo estabelecido no caput deste artigo.

§ 2º Os dados complementares referentes à evolução dos casos de que trata este artigo devem ser notificados por meio do sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa, na forma definida no caput deste artigo.

§ 3º Devem-se buscar informações adicionais sobre as notificações que necessitam de seguimento, com priorização para graves e inesperadas, seguidas das graves e esperadas e, por fim, das não graves e inesperadas.

§ 4º O não cumprimento dos prazos referentes às Notificações de que trata este artigo não desobriga seu posterior envio à autoridade sanitária competente.

§ 5º O Detentor de Registro de Medicamento deve designar um gestor do sistema eletrônico de Notificação disponibilizado pela Anvisa, responsável pelo gerenciamento das senhas de acesso.

Art. 31. As demais notificações não contempladas no art. 30 devem estar contempladas no Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, incluindo-se casos de literatura.

Art. 32. Para ser considerada válida e reportável, a notificação deve contemplar a maior quantidade de informações possível, estando presentes, no mínimo, os seguintes dados:

- I - identificação do notificador;
- II - identificação do paciente (nome ou iniciais; ou gênero; ou idade ou data de

nascimento);

- III - descrição do Evento Adverso; e
- IV - nome do medicamento suspeito.

Parágrafo único. A ausência de qualquer dessas informações torna o relato inicial incompleto, gerando para o Detentor de Registro de Medicamento a obrigação de busca ativa dos dados faltantes.

Art. 33. Quando informações adicionais clinicamente relevantes são recebidas para caso anteriormente relatado, a contagem do prazo para a submissão da Notificação de Seguimento é reiniciada.

Parágrafo único. Casos inicialmente classificados como Notificações não enquadradas no art. 30 desta Resolução, poderão, após o recebimento de informações de acompanhamento, ser reclassificados como Notificação de Evento Adverso Grave, devendo obedecer ao prazo indicado naquele artigo.

Art. 34. Devem ser comunicadas à Anvisa quaisquer informações relevantes relacionadas à segurança de medicamentos.

§ 1º As situações de urgência relacionadas à utilização de seus produtos que afetem a segurança do paciente devem ser informadas à Anvisa em até 72 (setenta e duas) horas.

§ 2º Qualquer informação relativa à Farmacovigilância a ser divulgada publicamente pelo Detentor de Registro de Medicamento deve ser comunicada previamente à Anvisa.

§ 3º Em situações excepcionais, a comunicação à Anvisa, mencionada no § 2º deste artigo, deve ser realizada simultaneamente à divulgação pública da informação.

Art. 35. Para descrição de termos médicos e de Eventos Adversos no envio dos relatórios e das Notificações ao SNVS, os Detentores de Registro de Medicamento devem utilizar o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA).

Art. 36. Os Detentores de Registro de Medicamento são responsáveis por acompanhar e avaliar todos os casos de exposição a medicamentos de pacientes grávidas e seus filhos após o nascimento, quando do seu conhecimento.

Parágrafo único. Diante da exposição pré-gestacional, os Detentores de Registro de Medicamento são igualmente responsáveis por acompanhar e avaliar o caso, levando em consideração ainda, a meia-vida da substância ou de seus metabólitos, bem como os efeitos a longo prazo.

Seção II

Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco

Art. 37. Os Detentores de Registro de Medicamento devem elaborar Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, para rever e avaliar o perfil de segurança de seus produtos.

Art. 38. Os Detentores de Registro de Medicamento devem incluir todas as Notificações de Eventos Adversos recebidas no Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, inclusive as não graves, ainda que o evento tenha ocorrido em outro país.

Parágrafo único. O Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco também deve contemplar uma avaliação sobre os casos de Inefetividade Terapêutica ocorridos no período, tanto aqueles abarcados pelo § 1º do art. 30, quanto os demais casos.

Art. 39. O formato e o conteúdo dos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-

Risco, bem como sua frequência de apresentação à Anvisa, devem seguir o disposto em normativo específico.

Parágrafo único. O Detentor de Registro de Medicamento deve apresentar todas as informações necessárias à avaliação minuciosa dos casos individuais, à identificação de Sinais e à identificação de uso off label.

Art. 40. Os Detentores de Registro de Medicamento devem manter cópia do Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco arquivada, e apresentá-la à autoridade sanitária competente, sempre que solicitado.

Seção III

Avaliação da Relação Benefício-Risco

Art. 41. O Detentor de Registro de Medicamento deve manter rotina de avaliação da Relação Benefício-Risco de seus produtos.

Parágrafo único. Qualquer alteração no equilíbrio entre os benefícios e os riscos de seus produtos deve ser informada imediatamente à Anvisa, inclusive novos dados que possam existir provenientes de estudos pós-registro, indicando a ocorrência de Sinais ou mudanças na Relação Benefício-Risco dos medicamentos.

Seção IV

Do Plano de Gerenciamento de Risco

Art. 42. Os Detentores de Registro de Medicamento devem elaborar Plano de Gerenciamento de Risco, a ser apresentado por ocasião do registro nas situações previstas nos marcos regulatórios vigentes, que descreva as ações de rotina de Farmacovigilância, bem como contemple as ações adicionais propostas, para a minimização de riscos de cada medicamento, no que couber.

Art. 43. Especial atenção e rigor deve ser dado na elaboração do Plano de Gerenciamento de Risco nas seguintes situações:

- I - novas entidades moleculares sintéticas, semi-sintéticas e biológicas;
- II - vacinas;
- III - produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade;
- IV - em casos de alterações significativas no registro, que impactem na segurança do produto;
- V - quando um dano inesperado for identificado; ou
- VI - quando solicitado pela autoridade sanitária competente.

Art. 44. O Plano de Gerenciamento de Risco deve ser elaborado especificamente por medicamento e deve conter, no mínimo:

I - especificações de Segurança, contemplando 1 (um) sumário do perfil de segurança conhecido do produto, e dados de exposição de estudos não-clínicos, clínicos e de uso pós- comercialização, bem como outros aspectos relacionados ao uso do produto, como abuso e uso off label;

II - dados epidemiológicos, contendo informações da população que provavelmente

será exposta ao produto (população-alvo) e as comorbidades relevantes dessa população;

III - descrição das atividades de Farmacovigilância a serem desenvolvidas pelo Detentor de Registro de Medicamento;

IV - descrição dos riscos potenciais e identificados contemplados na especificação de segurança, bem como das respectivas medidas de Farmacovigilância propostas para monitorá-los;

V - descrição de medidas específicas para apresentação de informações críticas faltantes;

VI - previsão de coleta de informações, em adição aos estudos planejados, com o objetivo de aumentar o conhecimento da segurança do produto, quando o Detentor de Registro de Medicamento julgar necessário;

VII - descrição das ações adicionais propostas para a minimização de riscos em Farmacovigilância, quando aplicável; e

VIII - descrição das ações de segurança adotadas pelo Detentor de Registro do Medicamento, decorrentes de medidas regulatórias tomadas por autoridades sanitárias estrangeiras, quando aplicável.

Art. 45. O Detentor de Registro de Medicamento deve considerar a necessidade de atualizar o Plano de Gerenciamento de Risco à medida que obtiver novos dados relacionados à segurança, bem como à utilização do medicamento em populações não estudadas na fase pré-registro.

Parágrafo único. A versão atualizada do Plano de Gerenciamento de Risco prevista no caput deste artigo deve ser peticionada por meio eletrônico à Anvisa.

Art. 46. Quando houver Riscos Identificados importantes, Riscos Potenciais importantes ou informações críticas que mereçam ações adicionais, com vistas à minimização dos riscos em questão, ou ainda, quando solicitado pela autoridade sanitária, deve ser elaborado Plano de Minimização de Risco, a ser peticionado à Anvisa como parte do Plano de Gerenciamento de Risco, no momento do registro, ou a qualquer tempo, nos casos em que o medicamento já tenha sido comercializado.

§ 1º O Detentor de Registro de Medicamento deve justificar o método proposto para a execução de seu Plano de Minimização de Risco e prever a avaliação da efetividade das ações propostas para minimizar os riscos do medicamento em questão.

§ 2º Situações em que o medicamento tenha um provável uso não estudado adequadamente no período pré-registro devem estar contempladas no Plano de Minimização de Risco.

CAPÍTULO V

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 47. Os Detentores de Registro de Medicamento podem receber, a qualquer tempo, Inspeções em Farmacovigilância, conduzidas pelo SNVS, anunciadas ou não, sempre que houver necessidade de avaliação do cumprimento da legislação vigente.

Parágrafo único. Os Detentores de Registro de Medicamento devem apresentar prontamente toda a documentação solicitada pelos agentes do SNVS, bem como disponibilizar seu pessoal para entrevistas e permitir o acesso a seu banco de dados de Farmacovigilância, para fins de verificação do cumprimento das exigências legais.

Art. 48. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui

infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 49. A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"ANEXO I

9. REAÇÕES ADVERSAS.

Inserir a seguinte frase: "Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.".....

"Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."

"Atenção: este produto é um medicamento que possui no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa." (incluindo no primeiro espaço o termo: nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação, conforme o caso)..... "

(NR)

Art. 50. Ficam revogados:

I - a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 11 de fevereiro de 2009;

II - a Instrução Normativa - IN nº 14, de 27 de outubro de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 28 de outubro de 2009;

III - o item 2.1.9. do Capítulo III do Anexo da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003, publicada no Diário Oficial da União de 12 de novembro de 2003;

IV - o art. 29 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, publicada no Diário Oficial da União de 23 de dezembro de 2009;

V - os incisos XIV e XX do art. 30 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União de 17 de dezembro de 2010;

VI - o § 2º do art. 39 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011, publicada no Diário Oficial da União de 17 de junho de 2011;

VII - o art. 8º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 50, de 25 de setembro de 2014, publicada no Diário Oficial da União de 26 de setembro de 2014, republicada no Diário Oficial da União de 29 de setembro de 2014;

VIII - as documentações 3 e 5 do item 10 e as documentações 4 e 5 do item 11 do Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, publicada no Diário Oficial da União de 8 de abril de 2016;

IX - o inciso XIX do § 3º do art. 4º da Orientação de Serviço - OS nº 43, de 22 de

dezembro de 2017, publicada no Boletim de Serviço - Edição Extra nº 58, de 22 de dezembro de 2017;

X - o § 2º do art. 26, o § 3º do art. 30, o § 3º do art. 32, o § 3º do art. 34, o § 3º do art. 36, o § 2º do art. 38, o § 2º do art. 40 e o § 2º do art. 42 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União de 28 de dezembro de 2017, republicada no Diário Oficial da União de 29 de janeiro de 2018;

XI - o inciso VI do art. 16 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União de 29 de dezembro de 2017; e

XII - o inciso IX do art. 2º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 263, de 4 de fevereiro de 2019, publicada no Diário Oficial da União de 5 de fevereiro de 2019.

Art. 51. Esta Resolução entra em vigor 90 (noventa) dias após a data de sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES